

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-064171

(43)Date of publication of application : 13.03.2001

(51)Int.Cl.

A61K 31/23
A23L 1/30
A61K 31/231
A61P 3/00

(21)Application number : 11-239971

(71)Applicant : KAO CORP

(22)Date of filing : 26.08.1999

(72)Inventor : MURASE TAKATOSHI
HASE TADASHI
TOKIMITSU ICHIRO

(54) DECONJUGATE PROTEIN EXPRESSION INDUCING AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject inducing agent having excellent expression inducing effect of a deconjugate protein and useful as a medicine, beverage or food, etc., by using a diacylglycerol as an active ingredient.

SOLUTION: This agent comprises a diacylglycerol as an active ingredient. Furthermore, for example, the above diacylglycerol is preferably obtained by subjecting glycerol to partial esterification reaction with a saturated or unsaturated fatty acid. It is preferable that a formulation ratio of the diacylglycerol in the inducing agent is generally 1-100%, 30-90% when used as a medicine and 1-80% when used as beverage or food and a daily dose of the diacylglycerol is about 10-25% and an excipient, a disintegrator, a binder, a lubricant, a surfactant, etc., generally used are added according to the form as a medicine to the agent.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection][Date of requesting appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-64171
(P2001-64171A)

(43) 公開日 平成13年3月13日 (2001.3.13)

(51)Int.Cl. ⁷		識別記号	F I	テーマコード*(参考)
A 6 1 K 31/23			A 6 1 K 31/23	4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30			A 2 3 L 1/30	Z 4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/231			A 6 1 K 31/231	
A 6 1 P 3/00			A 6 1 P 3/00	
審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 3 頁)				
(21)出願番号	特願平11-239971		(71)出願人	000000918 花王株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
(22)出願日	平成11年8月26日(1999.8.26)		(72)発明者	村瀬 孝利 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会 社研究所内
			(72)発明者	長谷 正 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会 社研究所内
			(74)代理人	100068700 弁理士 有賀 三幸 (外4名)
最終頁に続く				

(54) 【発明の名称】 脱共役蛋白質発現誘導剤

(57) 【要約】

【課題】 脱共役蛋白質の発現誘導剤の提供。

【解決手段】 ジアシルグリセロールを有効成分とする
脱共役蛋白質発現誘導剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ジアシलगリセロールを有効成分とする脱共役蛋白質発現誘導剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、脱共役蛋白質の発現誘導剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】脱共役とは、生体内の酸化的リン酸化において、電子伝達で得られたエネルギーがATP合成反応に共役することを阻害することをいい、ATP合成に共役される化学エネルギーを熱エネルギーに変換する点で重要な生体機能の1つである。かかる脱共役機能の重要性から、多くの脱共役剤が見出されており、生体内に存在する物質としては、例えばミトコンドリアに存在する脱共役蛋白質（以下、「UCP」という）が知られている。

【0003】かかるUCPの発現を誘導することができれば、ATP合成に共役される化学エネルギーの熱エネルギーへの変換効率が向上すると考えられるが、これまでUCP発現誘導剤はほとんど知られておらず、その開発が求められていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、各種の脂質及び薬剤について、UCPの発現誘導効果について検討を行った結果、意外にも、ジアシलगリセロールが、優れたUCP発現誘導効果を有することを見出し、本発明を完成した。

【0005】本発明は、ジアシलगリセロールを有効成分とする脱共役蛋白質発現誘導剤を提供する。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明においてジアシलगリセロールを構成するアシル基は、炭素数8～24、特に16～22の飽和又は不飽和のアシル基が好ましい。不飽和結合の位置、その数に特に制限はないが、モノエン長鎖アシル基、 ω 3系長鎖不飽和アシル基（不飽和結合の位置を ω 位から特定し、 ω 位から3番目の炭素原子に最初の不飽和結合が位置する長鎖不飽和アシル基）、 ω 6系長鎖不飽和アシル基（不飽和結合の位置を ω 位から特定し、 ω 位から6番目の炭素原子に最初の不飽和結合が位置する長鎖不飽和アシル基）が好ましく、モノエン長鎖アシル基としては、ヘキサデカモノエノイル基、オクタデカモノエノイル基、エイコサデカモノエノイル基、ドコサデカモノエノイル基が特に好ましく、 ω 3系長鎖不飽和アシル基としては、 α -リノレノイル基（allcis-9, 12, 15-オクタデカトリエノイル基）、エイコサペンタエノイル基、ドコサヘキサエノイル基が特に好ましく、 ω 6系長鎖不飽和アシル基としては、 γ -リノレノイル基（allcis-6, 9, 12-オクタデカトリエノイル基）、リノレイル基（c, c

-9, 12-オクタデカジエノイル基）、アラキドイル基（allcis-5, 8, 11, 14-エイコサテトラエノイル基）が特に好ましい。また不飽和のアシル基の量は、全アシル基の55重量%（以下、単に「%」で示す。）以上が好ましく、70%以上がより好ましく、90%以上が特に好ましい。

【0007】かかるジアシलगリセロールは、グリセリンと、飽和又は不飽和脂肪酸との部分的エステル化反応、あるいは油脂と、グリセリンとのエステル交換反応等により得ることができる。反応方法は、アルカリ触媒等を用いた化学反応法、リパーゼ等の油脂加水分解酵素を用いた生化学反応法のいずれでもよい。

【0008】本発明のUCP発現誘導剤は、かかるジアシलगリセロールを有効成分とするものである。本発明のUCP発現誘導剤は、医薬品又は飲食物とすることが好ましい。医薬品としては経口投与剤が好ましい。経口投与剤とする場合には、その形態に特に制限はなく、例えば散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、錠剤等の固形製剤、水剤、懸濁剤、乳剤等の液剤等が挙げられる。これらの医薬品は、ジアシलगリセロールの他に、必要に応じて医薬品の形態に応じて一般に用いられる、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、アルコール類、水、水溶性高分子、甘味料、矯味剤、酸味料等を添加し、常法に従って製造することができる。

【0009】飲食物としては、例えば特定の機能を発揮して健康増進を図る健康食品が挙げられる。具体的には、ジアシलगリセロールを配合した調理油、錠剤、顆粒剤、ドレッシング類、マヨネーズ類、合成クリーム類、チョコレートやポテトチップス等の菓子類等が挙げられる。かかる飲食物は、上記ジアシलगリセロールの他に、飲食物の種類に応じて一般に用いられる食品原料を添加し、常法に従って製造することができる。

【0010】本発明のUCP発現誘導剤中の、ジアシलगリセロールの配合量は、1～100%であることが好ましい。医薬品として用いる場合は、30～90%が好ましい。飲食物として用いる場合は、1～80%が好ましい。投与量は、UCPを有効に発現させるために、ジアシलगリセロールとして、1～25g、好ましくは5～20gを1日1～数回に分けて投与することが好ましい。

【0011】UCPには、UCP-1、UCP-2、UCP-3、UCP-4等があるが、本発明のUCP発現誘導剤は、これらのいずれにも有効である。かかるUCP発現誘導剤を用いれば、ATP合成に共役される化学エネルギーを熱エネルギーに変換できることから、UCP発現誘導剤は、脂質や炭水化物の代謝改善剤として有用である。

【0012】

【実施例】試験例1

7週齢のWister系雄ラット30匹を1群10匹ず

つ3群に分け、第1群にはトリアシルグリセロール20%含有食、第2群には構成アシル基が大豆脂肪酸由来のジアシルグリセロール20%含有食、第3群には構成アシル基の45%がDHA（ドコサヘキサエン酸）であるジアシルグリセロール20%含有食を、1日1回、午前9時から11時30分の間に給餌した。5日後の給餌後6時間後に、小腸上部及び肝臓を採取し、UCP-2のmRNA及びアクチン蛋白質のmRNAを常法に従って、RT-PCR法により解析した。小腸上部における各群の、アクチン蛋白質のmRNA量に対するUCP-2のmRNA量（mRNA比）の平均値及び標準偏差を表1に示す。

【0013】

【表1】

	第1群	第2群	第3群
平均値	0.265	0.369	0.48
標準偏差	0.086	0.084	0.112

＊

第1群：コントロール	第2群：オレイン酸	第3群：DHA	第4群：EPA
100	161	196	198

【0017】第2～第4群では、第1群に比べてIEC-6におけるUCP2 mRNAの発現上昇が認められ、その上昇は、第3群、第4群において特に顕著であった。

【0018】試験例1及び2から、UCP-2の発現レベルは、ジアシルグリセロールの摂取により上昇することが確認された。その程度は、構成脂肪酸が高度不飽和脂肪酸の場合に、より顕著であることが示された。

【0019】実施例1

表3の組成のソフトカプセル皮（オパール型、重さ150mg）に、ジアシルグリセロール300mgを常法により充填し、ソフトカプセルを製造した。得られたソフトカプセルは、UCP発現誘導作用を示した。

※

＊【0014】mRNA比は、第3群、第2群、第1群の順に高く、ジアシルグリセロール、特にDHA高含有ジアシルグリセロールのUCP発現誘導効果が認められた。

【0015】試験例2

ラット由来の小腸上皮細胞株IEC-6を、ウシ胎児血清（FCS）無添加ダルベッコ改変イーグル培地（DMEM培地）で24時間培養後、脂肪酸／ウシ血清アルブミン（BSA）錯体（500mM）を添加し、さらに24時間培養した。添加する脂肪酸は、第1群：脂肪酸無添加、第2群：オレイン酸、第3群：DHA、第4群：EPA（エイコサペンタエン酸）とし、IEC-6におけるUCP2のmRNA発現量を、試験例1と同様に行なった。結果を表2に示す。なお、数値は第1群の発現量を100としたときの相対値で示した。

【0016】

【表2】

※【0020】

【表3】

原 料	配合量（％）
ゼラチン	70.0
グリセリン	22.9
パラオキシ安息香酸メチル	0.15
パラオキシ安息香酸プロピル	0.15
精製水	6.8

【0021】

【発明の効果】本発明のUCP発現誘導剤を用いれば、UCPを有効に発現させることができる。

フロントページの続き

(72)発明者 時光 一郎
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社
社研究所内

Fターム(参考) 4B018 LB01 LB09 MD10 MD15 ME02
MF10
4C206 AA01 DB47 MA01 MA04 NA14
ZC21 ZC33 ZC35